

抗 CD20 抗体による自己免疫疾患の治療 —基礎から臨床での新展開まで—

田中良哉

B Cell Targeting Therapy Using the Anti-CD20 Antibody in Autoimmune Diseases

Yoshiya TANAKA

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Isegaoka 1-1, Yahata-nishiku, Kitakyusyu, Fukuoka 807-8555, Japan

(Received October 23, 2008)

Systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) are representative autoimmune diseases thought to involve disturbances in T and B cell functions. Immune complexes consisting of antigens and autoantibodies secreted from activated B cells cause severe inflammation in various organs. Since often patients with RA and SLE are refractory to these conventional treatments such as immunosuppressants and corticosteroids, innovative approaches need to be developed. CD20 is a surface molecule specific for B cells and rituximab is a chimeric antibody specific for human CD20 and is known to deplete B cells. Recently, the potential efficacy of B-cell depletion therapy with rituximab has been reported in several autoimmune diseases. Rituximab is now approved for use in combination with methotrexate in refractory RA patients in the United States and EU. We reported that SLE patients with organ-threatening disorders that are resistant to intensive conventional therapies, were treated by once a week administration of anti-CD20 antibody rituximab, and that sufficient evidence concerning the excellent tolerability and high efficacy of rituximab therapy was obtained in both a pilot study and a nation-wide phase I/II clinical examination. Moreover, a rapid and marked reduction in the expression of the co-stimulatory molecules CD40 and CD80 on B-cells was found in SLE patients, implying that reduction of both the quantity and the quality of B-cells by rituximab could improve the disease course in refractory SLE. Therefore, targeting B-cells may have potential interests by bringing about a breakthrough in the treatment of RA, SLE and other autoimmune diseases.

Key words—autoimmune disease; rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus; B cell; CD20

1. はじめに

関節リウマチ (RA) や全身性エリテマトーデス (SLE) は、多臓器障害を特徴とする全身性自己免疫疾患 (膠原病) である。病態形成過程では、活性化された B 細胞から過剰に産生された自己抗体は免疫複合体を形成して組織に沈着し、補体を活性化して組織障害を引き起こす。^{1,2)} これらの疾患の治療目標は、免疫異常を是正することによる疾患制御と臓器障害の抑制だが、従来、ステロイド薬や免疫抑制薬などの副作用の多い非特異的治療が中心で、臓器障害や予後の改善には不十分であった。

自己免疫疾患の治療に対しても生物学的製剤が導入され、画期的な効果をもたらしつつある。生物学的製剤とは、病態形成に関与する特定の標的分子制御を目的として、遺伝子組換え技術などにより精製された薬剤である。治療標的として TNF- α や IL-6 などのサイトカインが挙げられてきたが、B 細胞も重要な標的として注目される。本稿では、B 細胞の表面分子である CD20 に対する CD20 抗体療法を中心に、自己免疫疾患の病態形成における B 細胞の役割、及び B 細胞を標的療法による治療のブレークスルーの可能性を概説する。

2. 膠原病における B 細胞の役割

B 細胞は、骨髓造血幹細胞由来の細胞表面に免疫グロブリン (Ig) を発現する細胞で、末梢血の約 10–15% を占める成熟 B 細胞を経て、Ig 産生形質細胞へ分化する。B 細胞の分化段階では、遺伝子再構

産業医科大学医学部第一内科学 (〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1)

e-mail: tanaka@med.uoeh-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 128 年会シンポジウム S30 で発表したものを中心に記述したものである。

成により Ig の抗原結合領域が作られ、Ig は細胞膜に表出して B 細胞受容体 (BCR) を形成する。B 細胞表面の Ig の抗原結合部位は、RAG1, RAG2 の活性化により H 鎖に続いて L 鎖の遺伝子再構成が起こり、抗原認識の多様性を獲得する。その際、自己抗原との結合性を有する Ig 遺伝子再構成が起こると、自己反応性 B 細胞となる。³⁾

B 細胞は、自己反応性 T 細胞の共刺激分子、及び、BCR を介する自己抗原刺激の共存によって活性化され、自己抗体を産生する。また、B 細胞は T 細胞に対して抗原提示機能、サイトカイン産生を介して活性化シグナルを伝達する。すなわち、B 細胞は自己免疫疾患の病態形成過程で stimulator, responder として中心的な役割を担い、治療標的としても注目される (Fig. 1)。

B 細胞抗原である CD20 分子を標的とした抗体リツキシマブ (リツキシマン®) は、マウス IgG1 の定常領域をヒト IgG1 κ で置換したキメラ抗体で、抗体依存性細胞障害活性、補体依存性細胞障害活性、アポトーシスの誘導を介して B 細胞を除去する (Fig. 2)。リツキシマブはリンパ腫に適応承認されて約 100 万人に使用されたが、自己免疫疾患の治療にも応用されつつある。

3. RA に対する抗 CD20 抗体療法

RA は滑膜炎を病変の主座とし、関節外症状を併

発する膠原病である。RA の治療目標は疾患制御と関節破壊の進展抑制であり、メトトレキサート (MTX) を中心とした抗リウマチ薬による治療を基本とする。2002 年米国リウマチ学会 (ACR) の治療ガイドラインでは、RA と診断して 3 ヶ月以内に MTX を中心とした抗リウマチ薬による治療開始を勧告している。⁴⁾しかし、MTX に抵抗性症例は少なくなく、関節破壊進行を十分に抑制できない。一方、RA 滑膜組織で大量に産生される TNF- α は、RA 滑膜炎、関節破壊等の病態形成、自己免疫の誘導や発症にも重要な役割を担い、これを標的とした生物学的製剤による疾患制御が進行した。その結果、TNF 阻害薬と MTX の併用療法は RA の治療目標を、1) 寛解導入ないし治癒、2) 関節破壊の進行制御、3) 生命予後の改善へとパラダイムシフトさせた。⁵⁾

しかし、RA 症例の約 30% は TNF 阻害療法に抵抗性で、寛解導入率は 30-40% である。そこで、TNF 阻害薬に抵抗性の RA に対してリツキシマブを用いた第 III 相試験 (REFLEX 試験) が実施された。⁶⁾リツキシマブ+MTX 群では、24 週後に 65% が欧州リウマチ学会 (EULAR) の治療反応性基準を満たした。また、副作用、重症感染症の発現はプラセボ群と有意差がなかった。また、MTX 抵抗性の RA に対してリツキシマブ第 II 相試験 (DAN-

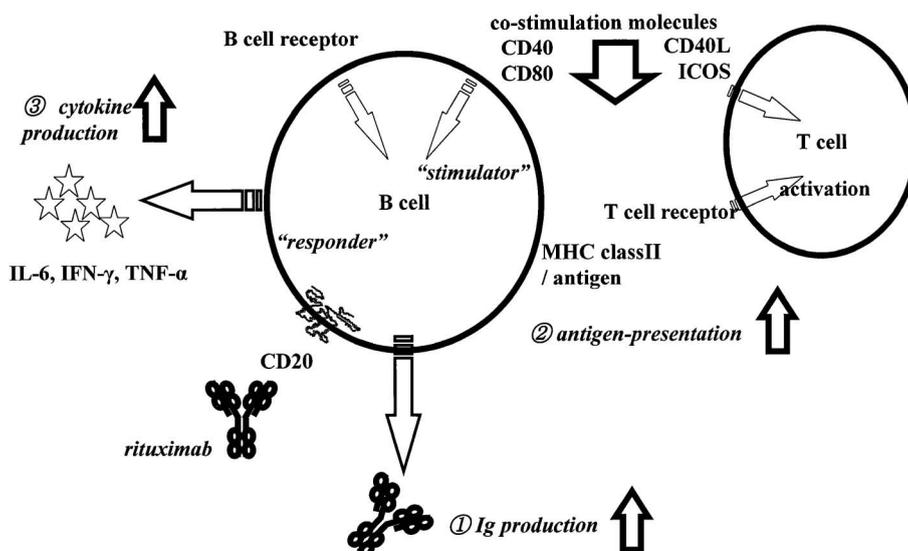


Fig. 1. Roles of B Lymphocytes in Autoimmune Diseases

B cell play a pivotal role in the pathogenesis of systemic autoimmune diseases through (1) immunoglobulin-production, (2) antigen-presentation for T cells and (3) cytokine production such as IL-6 and TNF-alpha.

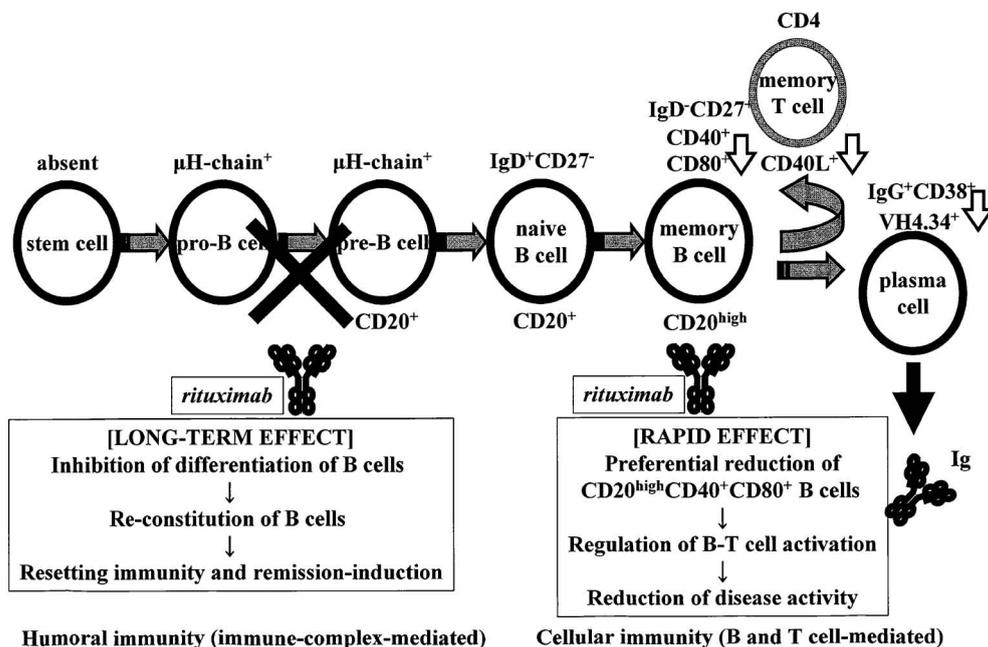


Fig. 2. Biphasic Reduction of B Cells by Rituximab in SLE

Differential efficacy of rituximab on different organ implies that neuro-psychiatric SLE can be involved by cellular immunity, whereas lupus nephritis is mediated by humoral immunity.

CER 試験) が実施され、リツキシマブ 1000 mg 2 回投与群では 24 週後に 73% が EULAR の治療反応性基準を満たした。⁷⁾ さらに、プラセボ群 209 症例のうち 16 週目にリツキシマブを救済投与された 80 例は、56 週目での関節破壊指標である総 Sharp 指数悪化が 1.00 ポイントであり、プラセボ継続群の 2.31 に比し有意に進行が抑制された。⁸⁾ 以上から、リツキシマブと MTX の併用療法は、米国では TNF 阻害療法に抵抗性の RA に対して承認され、第 2 選択の生物学的製剤として確立された。

さらに、米国では、MTX 抵抗性の RA に対してヒト化 CD20 抗体オクレリズマブを追加併用する第 I/II 相試験 (ACTION 試験) が実施された。有害事象としては注射時反応が中心で、200 mg, 500 mg, 1000 mg の隔週 2 回投与により、60–65% が EULAR の改善以上を満たした。現在、3 種類の第 III 相試験が実施され、本邦でも TNF 阻害薬抵抗性症例に対する国際共同第 III 相試験 (SCRIPT 試験) に参加している。欧州では、ヒト型 CD20 抗体オファツズマブの抗リウマチ薬抵抗性 RA 患者 230 例に対する第 I/II 相試験が実施され、67% が EULAR の改善以上を示し、欧州を中心に第 III 相試験が進行中である。

4. リツキシマブの SLE への応用

全身性エリテマトーデス (SLE) は多臓器障害を特徴とする代表的な膠原病であるが、治療はステロイド薬や免疫抑制薬などの非特異的治療が中心である。SLE に対しても、リツキシマブを用いた臨床試験が展開され、英国では、治療抵抗性で疾患活動性を有するループス腎炎にリツキシマブ 500 mg を 2 回投与し、腎症、関節炎、漿膜炎、腎症、血球減少の改善が得られた。筆者らも、治療抵抗性 SLE 20 例に対してリツキシマブを用いたパイロットスタディを行い、治療 4 週後に 19 例の疾患活動性が改善し、10 例は投与後 1–8 ヶ月後に寛解導入を可能とした。^{9,10)} また、本邦で中等–重度の SLE を対象とした第 I/II 相臨床試験を実施した。14 例全例で B 細胞は速やかに除去されたが重篤な有害事象はなく、28 週目では 9 例で治療反応性が得られた。¹¹⁾ 現在、第 II/III 相試験を実施中である。しかし、米国では SLE を対象とした第 II/III 相試験 (EXPLORER 試験) が失敗したとの速報告された。

一方、本邦の第 I/II 相臨床試験では、リツキシマブにより 14 例全例で B 細胞は速やかに除去されたが、5 例は臨床的に無効で、一定の割合でリツキシマブ無効例が存在することが明らかになった。米

国の試験では、無効例の一因として抗キメラ抗体の存在が指摘された。また、リツキシマブの投与後3-9ヵ月間は末梢血B細胞数が検出できず、免疫抑制が懸念された。平成18年、米国FDAからリツキシマブを使用したSLE患者2名が進行性多発性白質脳症で死亡したと報告され、未承認薬剤をオフラベルで使用することへの厳しい警告が付記された。

5. リツキシマブの他疾患への応用

欧米では、RAやSLE以外の膠原病に対してもリツキシマブを用いた臨床試験が進行する。例えば、治療抵抗性ANCA陽性血管炎候群の11例にリツキシマブが使用され、全例でANCAは陰性化して10例で寛解を維持し、現在、Wegener肉芽腫症と顕微鏡的多発血管炎を対象に第Ⅱ/Ⅲ相が進行する。¹²⁾ また、皮膚筋炎(第Ⅱ相)、シェーグレン症候群(第Ⅱ相)、ベーチェット病重症眼病変(第Ⅱ相終了)、RAに伴う肺障害(第Ⅲ相)に対しても実施中である。

また、多発性硬化症に対しては、リツキシマブ1000mgを2回投与により、12週後にMRIにおけるgadolinium強調領域がプラセボに対して有意に減少し、臨床症候も顕著に回復した。¹³⁾ これを受け、第Ⅲ相の準備中である。また、バセドウ病眼球突出症(第Ⅱ/Ⅲ相)、特発性血小板減少性紫斑病(第Ⅱ相)、天疱瘡(第Ⅱ/Ⅲ相)、腎移植後慢性拒絶反応(第Ⅱ相)、骨髄移植後慢性移植片拒絶反応(第Ⅱ相)等に対しても臨床試験が進行する。

6. リツキシマブの作用機序

リツキシマブで治療したRAでは、B細胞が治療後平均8ヵ月間消失したのち、未熟B細胞やナイーブB細胞のみが回復したが、再発例ではメモリーB細胞を中心に回復し、低下していたCCP抗体値が再出現・上昇するとRAは再燃した。^{14,15)} SLE患者でも、リツキシマブ治療後にメモリーB細胞、VH4.34自己反応性B細胞、抗体産生細胞の増加が正常化して1年間持続した。¹⁶⁾ また、リツキシマブによりdsDNA抗体や抗ヌクレオソーム抗体は減少するが、その他の自己抗体や抗細菌抗体は変化せず、dsDNA抗体価やdsDNA抗体産生性B細胞の増加に引き続いて寛解後に再燃する傾向があった。¹⁷⁾ すなわち、リツキシマブは、B細胞分化を制御してナイーブB細胞の再構築を生じ、長期寛解導入と免疫複合体が関与する腎障害や関節炎を改善

した(液性免疫の制御)と考えられる。

一方、SLEに対するリツキシマブ治療では、中枢神経症状が数日以内に回復する症例がある。筆者らは、リツキシマブによりSLE患者末梢血のCD40やCD80等の共刺激分子を高発現するメモリーB細胞が優先的に減少すること、さらに、CD40LやICOSを発現するCD4陽性T細胞が減少することを認めた。すなわち、共刺激分子を発現するメモリーB細胞を優先的に除去してB-T細胞間相互作用を制御し、血管炎症などを改善した作用機序(細胞性免疫の制御)も考えられる(Fig. 2)。^{9,10)}

7. おわりに

生物学的製剤の台頭は、炎症性免疫疾患の治療の概念を根本的に変える勢いである。すなわち、治療目標が、「臓器障害の制御や修復」、並びに「寛解導入」へとパラダイムシフトしてきた。同時に、B細胞を標的とした生物学的製剤が好成績を挙げるに従い、B細胞の基礎的、病態的意義を再考する契機にもなっており、ベッドサイドとベンチ間の双方向のトランスレーションこそが病態解明や治療応用にブレークスルーをもたらすものと確信される。

謝辞 本研究は当講座免疫グループ諸氏のご協力によるものであり、謝意を表する。

REFERENCES

- 1) Edwards J. C., Cambridge G., *Nat. Rev. Immunol.*, **6**, 394-403 (2006).
- 2) Dorner T., Brumester G. R., *Curr. Opin. Rheumatol.*, **20**, 263-268 (2008).
- 3) Grimaldi C. M., Hicks R., Diamond B., *J. Immunol.*, **174**, 1775-1781 (2005).
- 4) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid arthritis guidelines, update. *Arthritis Rheum.*, **46**, 328-346 (2002).
- 5) Smolen J. S., Aletaha D., Koeller M., Weisman M. H., Emery P., *Lancet*, **370**, 1861-1874 (2007).
- 6) Cohen S. B., Emery P., Greenwald M. W., Dougados M., Furie R. A., Genovese M. C., Keystone E. C., Loveless J. E., Burmester G. R., Cravets M. W., Hessey E. W., Shaw T., Totoritis M. C., REFLEX Trial Group., *Arthritis Rheum.*, **54**, 2793-2806 (2006).
- 7) Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sos-

- nowska A., Schechtman J., Szczepanski L., Kavanaugh A., Racewicz A. J., van Vollenhoven R. F., Li N. F., Agarwal S., Hessey E. W., Shaw T. M., DANCER Study Group., *Arthritis Rheum.*, **54**, 1390–1400 (2006).
- 8) Keystone E. C., Emery P., Peterfy C. G., Tak P. P., Cohen S., Genovese MC., Dougados M., Burmester G. R., Greenwald M., Kvien T. K., Williams S., Hagerty D., Cravets M. W., Shaw T., *Ann Rheum Dis.*, **68**, 216–221 (2009).
 - 9) Tokunaga M., Fujii K., Saito K., Nakayamada S., Tsujimura S., Nawata M., Tanaka Y., *Rheumatology*, **44**, 176–182 (2005).
 - 10) Tokunaga M., Saito K., Kawabata D., Imura Y., Fujii T., Nakayamada S., Tsujimura S., Nawata M., Iwata S., Azuma T., Mimori T., Tanaka Y., *Ann Rheum Dis.*, **66**, 470–475 (2007).
 - 11) Tanaka Y., Yamamoto K., Takeuchi T., Nishimoto N., Miyasaka N., Sumida T., Shima Y., Takada K., Matsumoto I., Saito K., Koike T., *Mod Rheumatol.*, **17**, 191–197 (2007).
 - 12) Keogh K. A., Wylam M. E., Stone J. H., Specks U., *Arthritis Rheum.*, **52**, 262–268 (2005).
 - 13) Hauser S. L., Waubant E., Arnold D. L., Vollmer T., Antel J., Fox R. J., Bar-Or A., Panzara M., Sarkar N., Agarwal S., Langer-Gould A., Smith CH., HERMES Trial Group., *N Engl J Med.*, **358**, 676–688 (2008).
 - 14) Leandro M. J., Cambridge G., Ehrenstein M. R., Edwards J. C., *Arthritis Rheum.*, **54**, 613–620 (2006).
 - 15) Roll P., Palanichamy A., Kneitz C., Dorner T., Tony H. P., *Arthritis Rheum.*, **54**, 2377–2386 (2006).
 - 16) Anolik J. H., Barnard J., Cappione A., Pugh-Bernard A. E., Felgar R. E., Looney R. J., Sanz I., *Arthritis Rheum.*, **50**, 3580–3590 (2004).
 - 17) Cambridge G., Leandro M. J., Teodorescu M., Manson J., Rahman A., Isenberg D. A., Edwards J. C., *Arthritis Rheum.*, **54**, 3612–3622 (2006).